

●症 例

放射線単独療法が奏効した前縦隔原発リンパ上皮腫様癌の1例

藤田 良佑 味志 裕介 西山 聖也
熊部 智章 山口 哲朗

要旨：症例は81歳女性。62歳時に再生不良性貧血の精査のために撮影された胸部CTで前縦隔腫瘍を指摘された。77歳時に前縦隔腫瘍のため当科へ紹介となったが増大を認めず経過観察となった。しかしその4年後、前縦隔と連続する肺病変の出現、右気管傍リンパ節腫大を認め、経気管支生検によりリンパ上皮腫様癌と診断した。高齢、performance status 2、慢性腎機能障害、患者・家族の希望を勘案し放射線単独療法を選択した。前縦隔原発リンパ上皮腫様癌に対する放射線単独療法が奏効した高齢者の1例を経験したので報告する。
キーワード：前縦隔腫瘍、リンパ上皮腫様癌、放射線療法

Anterior mediastinal tumor, Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC), Radiotherapy

緒 言

リンパ上皮腫様癌 (lymphoepithelioma-like carcinoma: LELC) は、未分化型上咽頭癌であるリンパ上皮腫癌に類似した組織像を呈し、上咽頭以外に発生する腫瘍である。胸腔内に発生するLELCは、肺や胸腺などを発生母地として発症し、肺および胸腺のLELCはWHO分類(2015)で分類不能癌に分類される¹⁾。わが国での縦隔原発LELCの発生頻度は稀であり、前縦隔原発LELCに対して放射線単独療法を施行した症例を経験したので考察を加えて報告する。

症 例

患者：81歳、女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：関節リウマチ（30歳頃）、薬剤性再生不良性貧血（62歳頃）、慢性腎機能障害。

内服薬：ブシラミン (bucillamine) 100mg/日、フェブキソスタット (febuxostat) 10mg/日、アルファカルシドール (alfacalcidol) 0.5μg/日、ポリスチレンスルホン酸 (polystyrene sulfonate) 25g/日、酢酸亜鉛水和物 (zinc acetate dihydrate) 25mg/日、エピナスチン (epinastine) 10mg/日、エチゾラム (etizolam) 1.5mg/日。

生活歴：無職。喫煙歴および副流煙曝露歴なし、飲酒歴なし、アレルギーなし、海外居住歴なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：62歳時に鎮痛薬による二次性再生不良性貧血（軽症）と診断され経過観察の方針であったが、精査のために撮影された胸部CTにおいて前縦隔に局限した腫瘍性病変を指摘された。胸腺腫疑いのため生検および切除を勧められたが、本人の希望により経過観察となっていた。関節リウマチの治療としてステロイドおよびヒアルロン酸 (hyaluronate) の関節腔内注射を継続していたが、リウマチ症状が悪化し74歳時より抗リウマチ薬であるブシラミン100mg/日が開始され症状コントロールは良好となった。なお、関節リウマチに対してブシラミン以外の抗リウマチ薬や免疫抑制薬の使用歴はない。77歳時に再び前縦隔腫瘍を指摘され当科へ紹介となったが、増大傾向はなく再び経過観察の方針となった。しかし81歳時に前縦隔から連続する肺病変および右気管傍リンパ節の腫大を認め、経気管支生検を施行した。病歴と画像所見から前縦隔原発LELC (WHO分類type C, 正岡分類Ⅲ期, cT3N1M1b stage IV) と診断した。高齢、performance status (PS) 2、慢性腎機能障害、病変が連続し局限していること、患者・家族の希望を勘案し根治的放射線単独療法のため当科へ入院となった。

入院時現症：身長137.1cm、体重36.7kg、体温36.7℃、血圧143/76mmHg、脈拍72/min・整、SpO₂ 98% (安静時室内気)、呼吸数16/min。聴診上心雑音や肺野でのcracklesなし。表在リンパ節は触知しない。

入院時血液検査所見 (表1)：血算では、白血球5,660/μL、ヘモグロビン10.7g/dLと軽度貧血を認めるのみであっ

連絡先：藤田 良佑

〒882-0835 宮崎県延岡市新小路2-1-10

宮崎県立延岡病院内科

(E-mail: ryosukefujita99@gmail.com)

(Received 13 Aug 2018/Accepted 13 Nov 2018)

表1 入院時血液検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	5,660/ μ L	T-Bil	0.49 mg/dL	CRP	0.07 mg/dL
Neu	40.5 %	TP	7.4 g/dL	Tumor markers	
Lym	50.2 %	Alb	4.7 g/dL	CYFRA	5.2 ng/mL
Mon	5.7 %	ALP	202 U/L	SCC	1.3 ng/mL
Eos	3.4 %	γ -GTP	14 U/L	Microbiology (FA *)	
RBC	339×10^4 / μ L	AST	22 U/L	[Antibody titer]	
Hb	10.7 g/dL	ALT	8 U/L	EBV VCA-IgG	80 times
Ht	33.1 %	LDH	250 U/L	VCA-IgM	<10 times
MCV	97.6 fL	BUN	37 mg/dL	VCA-IgA	<10 times
Plt	16.6×10^4 / μ L	Cre	1.64 mg/dL	EADR	<10 times
		Na	141 mmol/L	EBNA	40 times
		K	4.1 mmol/L		
		Cl	104 mmol/L		

*FA : fluorescent antibody technique.

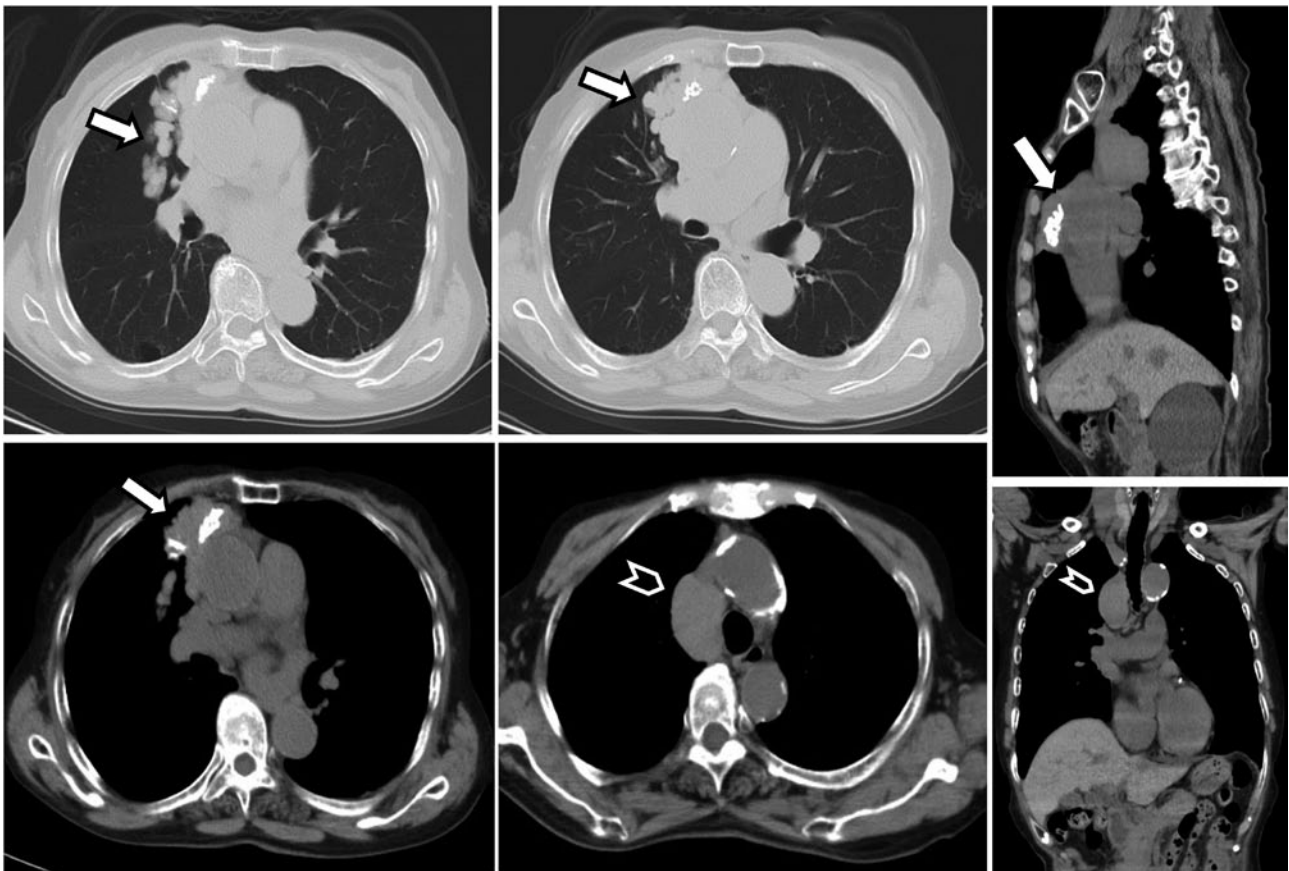


図1 81歳時の胸部単純CT. 前縦隔に石灰化を伴い右肺に浸潤する多発腫瘍(矢印)および右気管傍リンパ節の腫大(矢頭)を認めた.

た. 生化学的検査では, BUN 37mg/dL, Cre 1.64mg/dLと腎機能障害があり, 腫瘍マーカーはCYFRAが5.2ng/mLと軽度の上昇を認めたが, SCCは1.3ng/mLと基準範囲内であった. また, 血清のEpstein-Barr virus (EBV) 関連抗体は既感染パターンを示した.

画像所見: 胸部X線写真では傍気管線の肥厚ならびに右肺門部に腫瘤状陰影を認めた. 胸部単純CTでは, 前縦隔から右肺葉間にかけて石灰化を伴う不整な分葉状腫瘍および右気管傍リンパ節の腫大を認めた(図1). FDG-PET/CTでは, 前縦隔に接する右肺上葉B³の気管支に

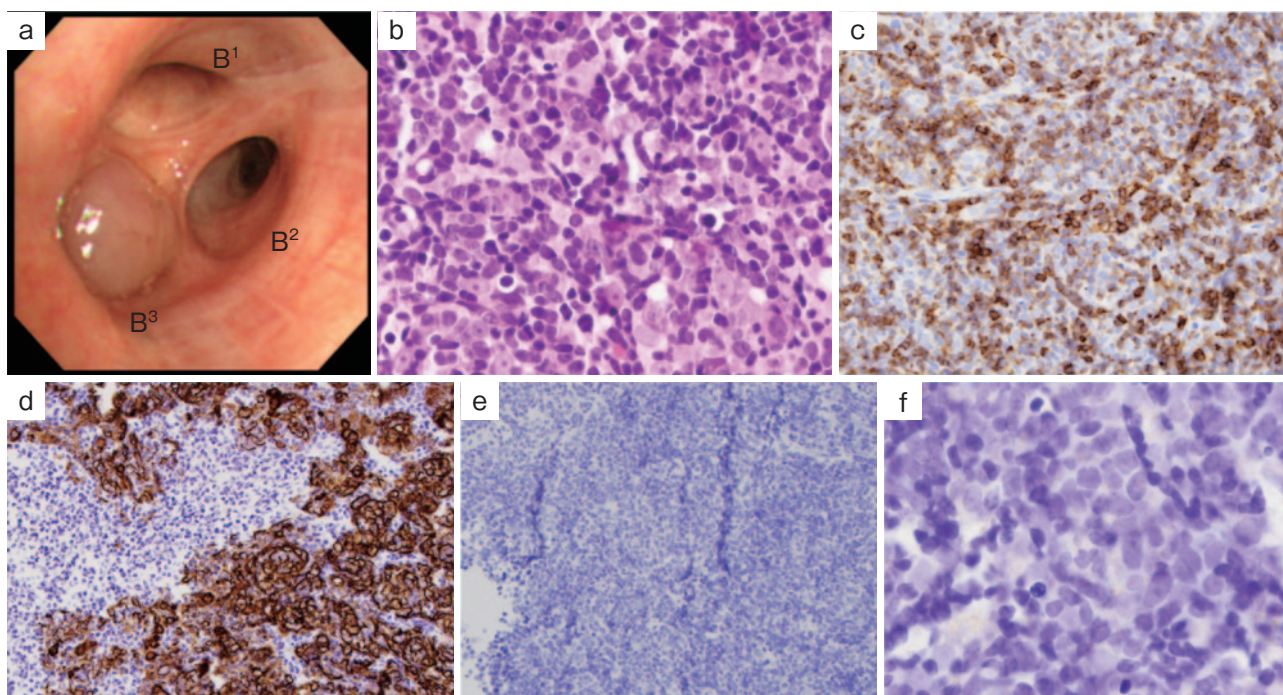


図2 気管支内視鏡検査・病理組織学的所見。(a) 気管支内視鏡検査所見。右上葉B³入口部を閉塞する腫瘍性病変を認めた。(b~f) 病理組織学的所見。Hematoxylin-eosin (HE) 染色 (b, ×200) では、大型上皮様細胞および小型単核細胞を認めた。免疫組織化学染色では、LCA (c, ×100) およびAE1/AE3 (d, ×100) が陽性となり、TTF-1 (e, ×100) は陰性だった。EBER (EB virus-encoded RNA) に対する *in situ* hybridization (f, ×400) は陰性だった。

沿った腫瘍および右肺中葉末梢の紡錘形の多発腫瘍に maximum standardized uptake value (SUVmax) 8.2 および右気管傍リンパ節に SUVmax 10.0 の異常集積を認め悪性病変が疑われた。

気管支内視鏡検査 (図2a)：右上葉B³入口部に辺縁平滑な腫瘍による閉塞を認め、同部の経気管支生検を施行した。

病理組織学的所見：Hematoxylin-eosin (HE) 染色で小型の濃染する単核細胞と大型上皮様細胞の疎な集塊の混合がみられた (図2b)。小型単核細胞は、leukocyte common antigen (LCA) 陽性でリンパ球であることが確認された (図2c)。集簇する上皮様細胞の細胞質や細胞膜は、cytokeratin AE1/AE3が陽性で上皮性を示し (図2d)、その核は thyroid transcription factor-1 (TTF-1) 陰性 (図2e)、p40陽性で角化や細胞間橋は認めず非角化型扁平上皮癌が示唆された。組織のEBV-encoded RNA *in situ* hybridization (EBER ISH) は陰性だった (図2f)。過去の画像所見より胸腺原発を最も疑ったが、浸潤転移巣からの生検だったため確定診断は得られず前縦隔原発LELCと診断した。

臨床経過：同病変に対し総線量60Gy (2Gy×30回) の根治的放射線単独療法を施行した。放射線療法が終了した2ヶ月後に放射線肺臓炎を発症したが、ステロイド経

口投与により徐々に改善した。現在、治療後約2年経過したが、血清学的および画像的に明らかな再発所見はなく良好な病勢コントロールが得られている (図3)。

考 察

LELCは、未分化型上咽頭癌であるリンパ上皮腫癌に類似した組織像を呈し、上咽頭以外に発生する腫瘍である。唾液腺、乳腺、胃、胆嚢、子宮頸部、膀胱などで報告例が散見されるが、縦隔に発生する上皮性悪性腫瘍の報告は少なく、さらにそのなかでLELCは稀な疾患とされている。WHOの報告¹⁾では、胸腺LELCは前縦隔に位置し、隣接臓器への進展、肺・肝・骨にしばしば転移を起こすとされる。臨床的特徴として、胸部の鈍痛、咳嗽、呼吸困難感や全身症状をきたすが無症状のこともある。また、重症筋無力症やその他の腫瘍随伴症候群は伴わないとされる。発症は14歳および48歳前後にピークがあり、年齢中央値は41歳である。胸腺LELCの約47%の症例でEBER ISH法やDNA解析によりEBVの存在が証明される。EBV陽性例は30歳を超える成人では少なく、若年者や子供がほとんどの陽性例を占めるとされている。LELCのまとまった画像的特徴の報告はないが、胸腺リンパ上皮性腫瘍の鑑別にFDG-PET/CTが有用であったとの報告があり、Benvenisteら²⁾の報告では、胸腺癌は

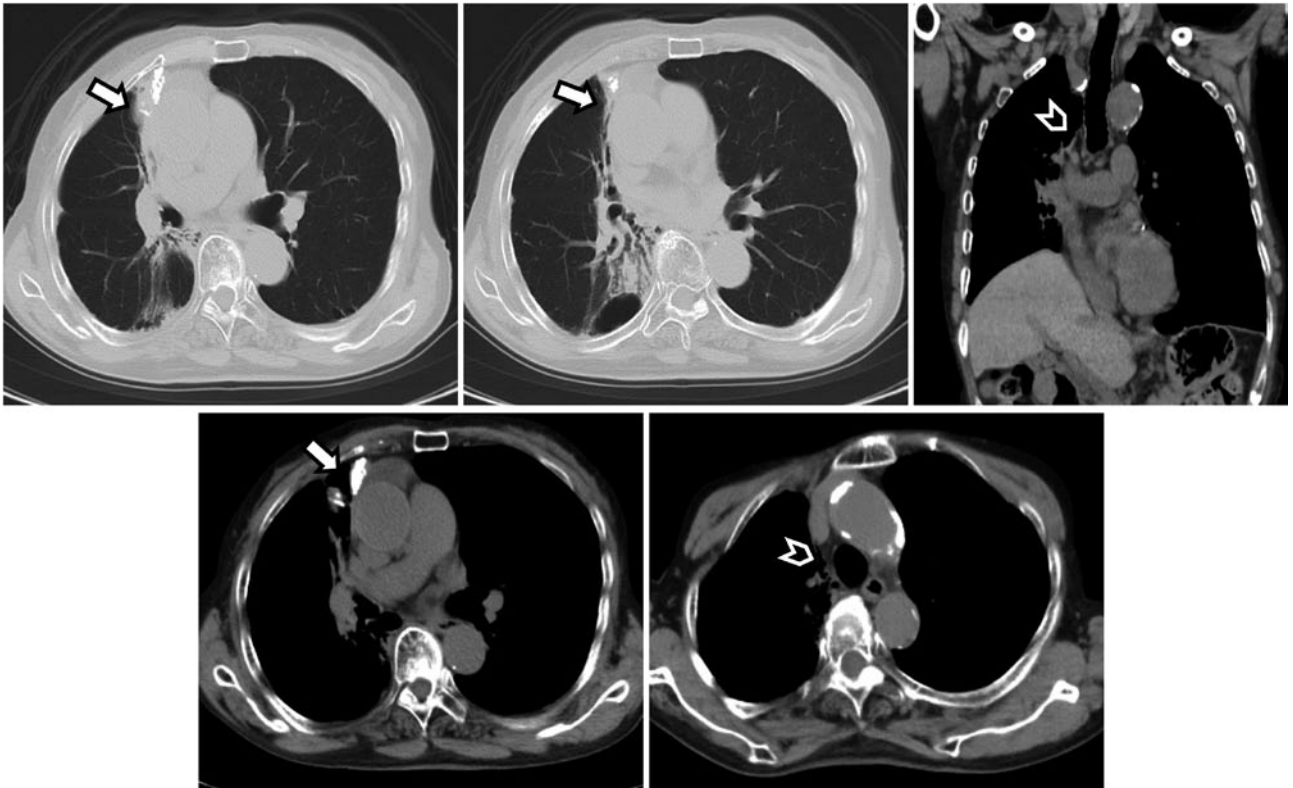


図3 放射線単独療法終了約2年後の胸部単純CT. 石灰化を伴う多発腫瘍 (矢印) や右気管傍リンパ節 (矢頭) は縮小を維持している.

胸腺腫に比較してSUV値が有意に高値であった.

Kondoら³⁾の報告では、胸腺上皮性腫瘍 (n=1,320)のうち胸腺癌は14.1% (n=186)であり、その内訳は、扁平上皮癌61.8%、未分化癌14.5%、小細胞癌8.6%、LELC 1.1% (2例)である。Susterら⁴⁾の報告では、胸腺LELCは、小細胞癌、低分化/未分化癌などと同様に高悪性度に分類され、これら胸腺癌は一般的に浸潤傾向の強い縦隔腫瘍であり予後不良であるとされる。Iezzoniら⁵⁾の報告では、胸腺LELCの87.9% (29/33)の患者における平均生存期間は16ヶ月であり、EBV発現の有無は有意な予後因子ではないとされる。

本症例は約20年前のCTにおいて周囲への直接浸潤を伴わない限局した前縦隔腫瘍を指摘されていた。今回のFDG-PET/CTを含めた全身検索において新たに前縦隔腫瘍と連続する肺病変を認め、画像所見、臨床経過および病理所見から前縦隔腫瘍の肺浸潤と診断した。画像所見より胸腺が原発であると考えたが採取した組織は肺に直接浸潤したものであり、胸腺を発生母地と断定することはできなかった。そのため前縦隔原発の上皮性悪性腫瘍で病理組織学的にLELCと診断した。前縦隔腫瘍が発見されてから約20年を経て、その後、比較的急速な浸潤転移傾向を示したことを勘案すると、もともとLELCが

存在していたとしても非常に緩徐な進行であるため、佐藤ら⁶⁾や朝倉ら⁷⁾の報告にあるように胸腺腫に発生した胸腺癌あるいは胸腺腫癌化の可能性は否定できないと考える。なお、抗リウマチ薬であるブシラミンの発癌性については我々が検索した範囲では報告がなく同薬がLELC発症に寄与したとする判断は難しい。

一般的に胸腺腫瘍に対する治療は、胸腺全摘出術と腫瘍完全切除術が標準治療であり、病期により術後放射線療法やさらにプラチナ製剤をベースとした化学療法の併用が検討される。局所進行例では化学療法後に手術可能性の再評価や放射線療法が、進行例または再発例では化学療法が検討される。Gomezら⁸⁾⁹⁾の報告では、根治的放射線療法は、浸潤性胸腺腫または胸腺癌の切除不能例 (導入化学療法で病勢進行がみられた場合) と不完全切除例に、また局所進行例には化学療法および手術に続いて術後補助療法として施行すべきであるとされる。本症例では、高齢、PS 2、慢性腎機能障害および患者・家族の希望、原発巣と連続し一塊となった病変であることを勘案し、手術や化学療法は行わずに総照射線量60Gy (2Gy×30回)の根治的放射線単独療法を選択した。

本症例は、放射線療法終了後より約2年が経過したが、腫瘍マーカーの上昇や画像上の再発をみることなく (図3)、

非常に良好な病勢コントロールが得られている。しかし、LELCに対する放射線単独療法の有効性に関する報告はなく、胸腺LELC全体でみると予後不良例が多いとされているため、今後も嚴重な経過観察が必要と考える。高齢者LELCに対する放射線単独療法は、PS低下や種々の合併症を有している場合における治療法の選択肢の一つになり得ると考える。

本論文の要旨は、第57回日本呼吸器学会学術講演会（2017年4月、東京）において発表した。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Marx A, et al. The 2015 World Health Organization classification of tumors of the thymus: continuity and changes. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1383-95.
- 2) Benveniste MF, et al. FDG PET-CT aids in the pre-operative assessment of patients with newly diag-

nosed thymic epithelial malignancies. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 502-10.

- 3) Kondo K, et al. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 878-84.
- 4) Suster S, et al. Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991; 67: 1025-32.
- 5) Iezzoni JC, et al. The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 308-15.
- 6) 佐藤哲郎, 他. 胸腺腫に発生した胸腺癌の1例. *診断病理* 2001; 18: 361-4.
- 7) 朝倉善史, 他. 胸腺腫に発生した胸腺癌の1例. *日臨細胞会誌* 2003; 42: 353-7.
- 8) Gomez D, et al. Radiation therapy definitions and reporting guidelines for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2011; 6 (Suppl 3): S1743-8.
- 9) Gomez D, et al. Technical advances of radiation therapy for thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (Suppl 4): S336-43.

Abstract

A case of anterior mediastinal lymphoepithelioma-like carcinoma successfully treated with radiation monotherapy

Ryosuke Fujita, Yusuke Ajishi, Seiya Nishiyama,
Tomoaki Kumabe and Tetsuro Yamaguchi

Department of Internal Medicine, Miyazaki Prefectural Nobeoka Hospital

Herein we describe the case of an 81-year-old woman with an anterior mediastinal tumor. The tumor was initially discovered at the age of 62 during a workup (computed tomography [CT] scan) for aplastic anemia. At the age of 77, she was referred to our department due to the anterior mediastinal tumor. A repeat CT scan revealed no change in tumor size. Subsequently, another CT image examination revealed lung lesions contiguous with the anterior mediastinal tumor as well as swelling of a right paratracheal lymph node. We diagnosed it as lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) by transbronchial biopsy. Due to her advanced age, performance status 2, and chronic renal disease, we performed only radiation therapy (RT). To the best of our knowledge, no study has reported the use of RT alone for mediastinal LELC; therefore, we believe this case will be valuable in evaluating a clinical course and image findings.